

Fiche Piratox n° 3: « Lewisite »

! Points clefs à ne pas oublier

- Les 1^{ers} gestes d'urgence sont :
 - l'extraction des victimes hors de la zone de danger : la protection cutanéomuqueuse et respiratoire des intervenants est indispensable ;
 - la décontamination d'urgence (déshabillage avant tout) des victimes éventuellement complétée par une décontamination approfondie selon le contexte¹ (doucher uniquement après élimination par adsorption des traces liquides).
- La lewisite est un liquide suffisamment volatil et toxique pour constituer un **risque d'intoxication** (vapeurs / liquide) et **de contamination** (liquide).
- Les signes cliniques sont d'apparition rapide (à la différence de l'ypérite pour laquelle ils apparaissent en quelques heures).
- En règle générale, plus le délai d'apparition des symptômes est bref, plus l'intoxication est grave et la symptomatologie lourde.
- La lewisite est peu létale mais très incapacitante.
- La toxicité de la lewisite n'est pas uniquement celle de l'arsenic qui la compose.
- Les victimes sont à prendre en charge comme des brûlés et une fois décontaminées, leur manipulation ne présente aucun danger.
- Comme pour toute atteinte cutanée, vérifier le statut vaccinal antitétanique.
- En raison de la situation d'urgence exceptionnelle, certaines rubriques du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du BAL® sont relativisées dans la fiche (exemple : grossesse, allaitement) ou à relativiser (exemple : contre-indications). La poursuite ultérieure du traitement antidotique nécessitera de se référer au RCP complet du BAL®.
- Pour des informations complémentaires sur le risque, l'aide à la prise en charge et le suivi des patients, il est recommandé de solliciter le service de santé des armées, les centres antipoison, les établissements de santé référents.

2. Classe Pharmaco-toxicologique du toxique

La Lewisite est un agent chimique de la classe des vésicants (dénomination OTAN = L ; numéro CAS : 541-25-3). Le mécanisme d'action de la lewisite est mal connu. Il s'agit d'un dérivé halogéné de l'arsenic (2-chlorovinyl-dichloroarsine) qui associe à des propriétés vésicantes, la toxicité générale de l'arsenic. Le terme générique désigne la lewisite 1 (2-chlorovinyl-dichloroarsine) ; sans précision c'est d'elle dont il s'agit. La lewisite 1 existe sous la forme de deux isomères aux propriétés physico-chimiques différentes. Dans les munitions et lors du stockage, aux côtés d'impuretés additionnelles, la lewisite 1 peut se trouver également en mélange avec les lewisites 2 et 3 qui correspondent aux dérivés possédant respectivement deux ou trois groupements 2-chlorovinyl en remplacement des chlores. Cette fiche ne décrira que la lewisite 1.

¹ Procédés de décontamination (cf. circulaire n° 700/SGDN/PSE/PPS du 7 novembre 2008 et fiche d'introduction).

3. Propriétés physico-chimiques pouvant moduler la prise en charge

La lewisite est liquide à la température ordinaire. Elle est inodore quand elle est très pure mais des impuretés peuvent lui donner l'odeur de l'essence de géranium. Elle est très faiblement soluble dans l'eau mais elle s'hydrolyse rapidement à son contact pour donner en particulier un oxyde, insoluble dans l'eau. Selon les références, cet oxyde est dit posséder un pouvoir vésicant identique ou plus faible que la lewisite. Mais il est admis que l'humidité de l'air inactive rapidement le toxique et réduit le danger. Une douche permettra d'éliminer l'oxyde insoluble.

	Lewisite 1	Commentaire(s)
Etat physique probable	Toxique liquide à température ordinaire donnant naissance à des vapeurs (beaucoup plus volatil que l'ypérite)	PE* = 190°C (variable selon isomères, pureté et mélange L1, 2,3) PF** = -13°C (variable selon isomères, pureté et mélange L1, 2,3)
Densité de vapeur	Gaz lourd	d=7,1
Hydrosolubilité	Faible	De l'ordre de 0,5 g/L En contact avec l'eau peut donner un oxyde vésicant, insoluble dans l'eau
Pouvoir contaminant	Elevé	

*PE : point d'ébullition = température de passage de l'état liquide à l'état vapeur.

**PF : point de fusion = température de passage de l'état solide à l'état liquide.

4. Principales caractéristiques de l'intoxication:

Comme l'autre agent vésicant traité dans ces fiches (ypérite), la lewisite provoque des intoxications potentiellement graves mais qui n'engagent généralement pas le pronostic vital à court terme. La prise en charge sera principalement hospitalière, de préférence dans des services spécialisés.

La toxicité des dérivés organiques de l'arsenic ne peut pas se résumer à celle de l'arsenic tant du point de vue qualitatif que quantitatif. Le mécanisme exact par lequel la lewisite exerce ses effets biologiques est très mal connu. La littérature scientifique abonde d'observations et conclusions contradictoires. Les données de toxicité en particulier sont très variables.

Les évaluations chez l'homme ont été très rares limitant la pertinence d'une description précise des symptômes et de leur chronologie d'apparition. La comparaison de la toxicité humaine de l'ypérite et de la lewisite donne des résultats controversés mais il est pour l'instant admis que la dose percutanée de lewisite provoquant la mort en 24 h serait au moins 2 fois plus faible que celle de l'ypérite. En première approche, on peut considérer que la symptomatologie est assez semblable à celle provoquée par l'ypérite, mais qu'elle apparaît beaucoup plus précocement et qu'elle est généralement plus sévère. Elle se caractériserait par une sensation de douleur immédiate au niveau des yeux, de la peau et de l'appareil respiratoire. Ces signes réduisent le caractère insidieux de la lewisite et conduisent à prendre des mesures de protection, de décontamination et de traitement plus précocement que lors d'une exposition à l'ypérite.

La volatilité de la lewisite, la sensation irritante immédiate, éventuellement son odeur, alerteront probablement les services de secours. Les victimes asymptomatiques rapportant avoir senti ou ressenti l'exposition devront obligatoirement être déshabillées, voire décontaminées plus finement. Jusqu'au déshabillage, les victimes qui le peuvent ne doivent pas s'asseoir au risque d'aggraver les lésions périnéales.

Les victimes jugées les plus exposées devront être gardées en observation pendant une demi-journée. Les autres victimes asymptomatiques seront invitées à consulter dès l'apparition d'une irritation oculaire, d'une gêne respiratoire ou d'un érythème.

- Au niveau de l'œil

A la sensation de brûlure immédiate succède l'inflammation des conjonctives dans l'heure qui suit le contact.

- Au niveau de l'appareil respiratoire

Les premiers effets toxiques de la lewisite à l'état vapeur sont une irritation nasale. L'atteinte respiratoire est semblable à celle provoquée par l'ypérite, mais surviendrait dans des délais plus brefs.

- Au niveau de la peau

Des zones grisâtres d'épithélium mort apparaissent autour des points de contact de la lewisite avec l'épiderme en quelques minutes et évoquent des brûlures par caustiques. L'irritation est très précoce suivie de l'érythème, de la vésication qui survient en quelques heures, puis de la nécrose. Comme déjà signalé, les lésions cutanées sont plus sévères que celles provoquées par l'ypérite en particulier les atteintes vasculaires, mais elles tendraient à guérir plus rapidement. Les phlyctènes peuvent contenir des dérivés d'hydrolyse aux propriétés vésicantes s'ils restent en contact avec la peau. Toutefois, les procédures habituelles utilisées lors de la prise en charge médicale devraient permettre de supprimer tout risque par les personnels soignants. Dans l'ensemble, à toutes les étapes de l'évolution, la douleur semble être beaucoup plus importante qu'avec les intoxications par ypérite mais elle tend à s'amoinrir après 48-72h.

- Au plan général

Le tableau clinique, plus grave que celui avec l'ypérite, peut comporter des troubles gastro-intestinaux avec diarrhées et vomissements, des troubles hépatiques et rénaux ainsi qu'hypotension et hypothermie. Dans les formes majeures, la lewisite peut induire un état de choc résultant d'une fuite capillaire sur brûlure. Il peut s'accompagner d'hémolyse.

Contrairement à l'ypérite, la lewisite ne présente pas de propriétés radiomimétiques. Il y a donc moins de risque d'immunosuppression. Les conséquences à long terme d'une exposition symptomatique unique n'ont pas été étudiées. Toutefois, dans l'état actuel des connaissances, les dérivés arsenicaux n'étant associés à un risque cancérigène que pour des expositions chroniques, ce risque est négligeable pour une exposition aiguë.

5. Prise en charge non spécifique

La décontamination des victimes est l'action la plus urgente à réaliser après extraction de la zone dangereuse. Après déshabillage, la décontamination d'urgence vise à éliminer le mieux possible le toxique et éviter d'étendre la contamination : si possible utiliser un gant poudreux contenant de la terre à foulon ou autres dispositifs adaptés et sans tarder doucher (eau + savon doux) pour une décontamination par entraînement.

6. Traitements spécifiques

BAL (British Anti Lewisite; dimercaprol) - B.A.L®, solution injectable I.M.

1. Mécanisme d'action pharmacologique

Le dimercaprol se lie à l'arsenic de la Lewisite en formant un complexe (produit cyclique) hydrosoluble stable et non toxique.

2. Indication(s)

Bien que le BAL® ait été développé en 1945 pour traiter l'intoxication par la lewisite, cette indication ne figure plus nommément dans le Résumé des Caractéristiques du Produit qui mentionne uniquement l'intoxication aiguë par l'arsenic, le mercure et les sels d'or ainsi que l'intoxication saturnine sévère en association avec l'EDTA calcicodisodique.

3. Critères d'administration d'un traitement systémique

Le BAL® entraînant des effets secondaires, il est utile de posséder quelques critères orientant vers l'initiation d'un traitement par voie systémique.

- a. Toux avec dyspnée et crachats mousseux qui peuvent être striés de sang, et autres signes d'un œdème aigu du poumon ou
- b. Une brûlure cutanée de surface au moins égale à la paume de la main, non décontaminée dans les 15 min après exposition ou
- c. Contamination cutanée couvrant au moins 5 % de la surface corporelle présentant des signes d'atteintes cutanées d'apparition rapide (peau grisâtre ou blanchie) ou présentant un érythème apparu en 30 min.

4. Schémas posologiques

Chez l'adulte

Initiation du traitement

Réaliser une injection en IM profonde (car le produit est très douloureux) le plus tôt possible (2 à 3 mg/kg sans dépasser 200 mg par injection) si possible en utilisant une seringue en verre. En l'absence d'études spécifiques, il n'est pas possible de confirmer la possibilité d'utiliser une seringue en matière plastique. Toutefois, en cas d'urgence et en l'absence de seringue en verre, à condition d'injecter l'antidote immédiatement après remplissage de la seringue, le recours à ces seringues est possible.

Dose d'entretien

On réalisera ensuite 5 autres injections espacées de 4 heures, le même protocole le jour suivant soit 6 injections le 2^{ème} jour, quatre injections par jour le 3^{ème} jour, puis par la suite deux injections par jour pendant 7 à 10 jours.

Durée prévisible du traitement

10-13 jours.

Des applications topiques sur la peau sont envisageables et pourraient présenter un intérêt en cas d'application dans les minutes qui suivent le contact. Aucune forme pharmaceutique n'est toutefois disponible pour cette utilisation ; en particulier il n'existe plus de forme collyre pour un contact oculaire.

Chez l'enfant

Les protocoles précédents seront employés.

Chez le nouveau-né et le nourrisson

Absence de données.

5. Contre-indications (à relativiser en situation d'urgence exceptionnelle)

Hypersensibilité au dimercaprol et à la butacaïne ou à l'un des autres constituants de la solution injectable.

6. Principaux effets indésirables (en raison de leur fréquence ou de leur gravité)

Des effets secondaires réversibles en quelques heures peuvent apparaître chez de nombreux sujets (tachycardie, hypertension artérielle aiguë, anxiété, nausées, vomissements, sensation de brûlure au niveau des mains, du visage, de la bouche, hypersialorrhée, rhinorrhée, hypersudation, hypersécrétion lacrymale, ...).

7. Précautions d'emploi

L'injection doit se faire strictement par voie intramusculaire si possible avec une seringue en verre. Dans les situations suivantes, considérer la balance bénéfices/risques de l'administration du BAL :

- Déficit connu en G6PD (risque d'hémolyse massive – du fait de la présence de butacaïne).
- Allergie à l'arachide ou hypersensibilité aux constituants.

8. Interactions et incompatibilités (de types physico-chimiques)

En application cutanée, le dimercaprol est chimiquement incompatible avec la sulfadiazine argentique ; les deux ne doivent donc pas être associés dans le cas où le dimercaprol est utilisé en topique.

9. Utilisation de l'antidote dans des populations spécifiques

Grossesse : en raison de la mise en jeu du pronostic vital, l'utilisation du BAL est possible au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

Allaitement : sans objet en situation d'urgence exceptionnelle.

En cas de poursuite du traitement antidotique, se reporter au RCP du BAL®.

Chélateurs hydrosolubles

Différents chélateurs hydrosolubles ont été synthétisés. Deux molécules sont utilisées cliniquement : l'acide meso-2,3-dimercaptosuccinique (DMSA) et l'acide 2,3-dimercapto-1-propanesulfonique (DMPS).

Dans l'absolu, ces différentes molécules ne présentent pas de différence significative d'efficacité de chélation par rapport au BAL®. Les analogues hydrosolubles ont pour eux une meilleure tolérance et la possibilité d'administrer une dose de charge (si la voie intraveineuse est disponible) et des doses cumulées plus importantes. Toutefois, les différences pharmacocinétiques dans leur capacité à rejoindre certains compartiments de l'organisme sont à prendre en compte tout comme les différences de toxicocinétique des composés arsenicaux. Les données toxicocinétiques pour la lewisite étant très limitées, il est difficile de se prononcer définitivement sur l'efficacité des analogues hydrosolubles dans toutes les situations d'intoxication par la lewisite.

Par ailleurs, en France, le DMSA (acide dimercaptosuccinique; succimer) est disponible seulement sous la forme de gélules, SUCCICAPTAL® 200 mg, gélule, dans l'indication du traitement des intoxications par le plomb et le mercure. Dans le cadre strict des intoxications aiguës par lewisite, il n'existe aucune donnée sur l'efficacité de la forme entérale. L'absorption très variable du DMSA est un élément négatif. L'intoxication étant par ailleurs susceptible d'entraîner diarrhées et vomissements, cette voie d'administration n'est pas conseillée et souligne l'intérêt d'une forme injectable. La possibilité d'obtenir en France une forme injectable de chélateur hydrosoluble va être étudiée. Le BAL® conserve donc pour l'instant tout son intérêt.

A défaut de connaissance précise sur les posologies de DMSA gélules devant être utilisées pour les intoxications par la lewisite, on appliquera celles du RCP :

Chez l'adulte

La posologie est de 10 mg/kg (ou 350 mg/m²) à administrer toutes les 8 heures pendant 5 jours (soit 30 mg/kg.jour), puis 10 mg/kg ou 350 mg/m² toutes les 12 heures pendant 2 semaines (soit 20 mg/kg.jour). La posologie ne devra pas dépasser 1,8 g/jour chez l'adulte.

Chez l'enfant

Le schéma posologique adulte est utilisé. Les doses en fonction du poids sont donc les suivantes :

Poids (kg)	Dose* (mg)
8 - 15	100
16 - 23	200
24 - 34	300
35 - 44	400
> 45	500

* à administrer toutes les 8 heures pendant 5 jours, puis toutes les 12 heures pendant 2 semaines.

7. Traitements symptomatiques

Au plan respiratoire, ophtalmologique, cutané et prise en charge de la douleur, le traitement est comparable à celui de l'intoxication par l'ypérite.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT (RCP) DES ANTIDOTES

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

B.A.L., solution injectable I.M.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Dimercaprol.....10,00 g
Butacaïne.....0,05 g

Pour 100 ml de solution injectable.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable I.M.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Intoxication aiguë par l'arsenic, le mercure et les sels d'or.

Intoxication saturnine sévère en association avec l'E.D.T.A. calcicodisodique.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie parentérale: **voie intramusculaire stricte.**

La posologie est de 3 mg/kg par injection soit pour un adulte d'environ 70 kg:
les 2 premiers jours: 1 injection toutes les 4 heures, soit 6 injections;
le troisième jour: 1 injection toutes les 6 heures, soit 4 injections;
les 10 jours suivants: 2 injections par jour.
Dans les néphrites mercurielles aiguës (en l'absence d'anurie: [cf chapitre précaution d'emploi](#)): 5 mg/kg et par injection.

Débuter le traitement par ¼ d'ampoule (50 mg) pour rechercher la sensibilité individuelle du malade.
Comme pour toute solution injectable non aqueuse, administrer au moyen d'une seringue en verre.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué en cas de:
hypersensibilité au dimercaprol et à la butacaïne ou à l'un des autres constituants de la solution injectable.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mise en garde

La toxicité de ce médicament (en relation avec son pouvoir réducteur) est augmentée en cas de lésion rénale ou d'insuffisance hépatique.

Il doit donc être administré avec précaution chez les malades présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

Des précautions doivent être prises également chez les malades hypertendus ([cf chapitre effets indésirables](#)).

En cas de déficit en G6PD, ce médicament peut entraîner une hémolyse.

Précautions d'emploi:

L'injection doit se faire strictement par voie intramusculaire et avec une seringue en verre.

L'utilisation du dimercaprol dans les néphrites mercurielles aiguës ne se fera qu'en l'absence d'anurie.

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait que cette spécialité contient un principe actif (anesthésique local) pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopages.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Sans objet.

4.6. Grossesse et allaitement

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

Il n'existe pas actuellement de données pertinentes, ou en nombre suffisant, pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du dimercaprol lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En conséquence, compte tenu de ces données et au regard de l'indication, cette association peut être prescrit pendant la grossesse si besoin.

En raison de l'absence de données du passage de ce médicament dans le lait maternel, l'allaitement est à éviter pendant l'utilisation de celui-ci.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Douleurs au point d'injection, hypertension, tachycardie, nausées, vomissements, céphalées, sensations de brûlures du visage.

4.9. Surdosage

En cas de surdosage, il a été observé une hypertension, des convulsions et un coma.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

ANTIDOTE

(V: divers)

Le dimercaprol se combine avec l'arsenic, le mercure ou l'or.

Il a une plus grande affinité que les protéines pour ces métaux et forme avec ces derniers un composé stable, rapidement excrété par le rein.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration par voie IM, la concentration maximale plasmatique est atteinte en 1 à 2 heures.

Le produit est rapidement et entièrement métabolisé et excrété par voie rénale en moins de 24 heures.

5.3. Données de sécurité préclinique

Non renseignée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Benzoate de benzyle, huile d'arachide.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoule bouteille autocassable en verre brun de type I de 2 ml.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

SOCIETE D'ETUDES ET DE RECHERCHES BIOLOGIQUES
53, RUE VILLIERS DE L'ISLE ADAM
75020 PARIS

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

300 906-5: 2 ml en ampoule (verre brun), boîte de 12

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de l'AMM : 29/09/1997

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II